

(19) **RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 698 268

(21) N° d'enregistrement national :

92 14090

(51) Int Cl⁹ : A 61 K 31/195, 33/34, 31/07, 31/375, 31/355, 31/44

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 24.11.92.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : *Société Anonyme dite : L'OREAL —*
FR.

(72) Inventeur(s) : Pradier François et Fanchon Chantal.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.05.94 Bulletin 94/21.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du*
présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Nony & Cie.

(54) Composition photoprotectrice administrée par voie orale.

(57) Composition destinée à être utilisée par voie orale
chez les humains, permettant d'obtenir une protection
contre les effets des rayons ultra-violets sur la peau, caracté-
risée par le fait qu'elle comprend en combinaison:

- au moins un acide aminé choisi parmi la tyrosine et la
phénylalanine;
- du cuivre sous forme de sel non toxique;
- et un mélange de vitamines comprenant un carotène, la
vitamine E, la vitamine PP et la vitamine C.

Grâce à l'administration de cette composition, on ob-
serve notamment une augmentation de la dose minimale
d'ultraviolets entraînant un érythème cutané.

FR 2 698 268 - A1



L'invention a pour objet une composition photoprotectrice destinée à être administrée par voie orale chez les humains et procurant une protection contre les effets des rayons ultra-violet sur la peau.

5 On sait que l'exposition de la peau aux rayons ultra-violet, y compris au rayonnement solaire, provoque des brûlures dont la gravité peut varier avec l'intensité du rayonnement, la durée de l'exposition et la sensibilité individuelle. En outre, il est démontré qu'une telle exposition favorise l'apparition de cancers cutanés.

Il est donc important de pouvoir protéger la peau contre les risque d'érythème et contre les conséquences graves qui peuvent découler d'expositions répétées.

10 La méthode la plus utilisée pour protéger la peau contre l'effet des ultra-violet, consiste à appliquer sur la peau des compositions renfermant des substances-filtres capables d'absorber le rayonnement ultra-violet. Il s'agit donc d'une protection externe qui filtre les rayons UV, ou leur fait écran, limitant ainsi leur pénétration dans la peau et donc les dommages qu'ils sont susceptibles d'y occasionner. On a également proposé de protéger la
15 peau par voie interne. Ainsi, le brevet FR.2.384.500 décrit un médicament associant de la vitamine A, de la vitamine PP, du sulfate de cuivre et du carbonate de calcium dans le but de favoriser le bronzage.

L'étude des diverses compositions préconisées par l'art antérieur n'a toutefois pas permis de mettre en évidence un effet photoprotecteur notable dans les tests fondés sur la
20 variation de la dose érythémateuse minimale.

On a maintenant découvert une composition administrable par voie orale et capable de protéger effectivement la peau contre les effets nocifs des rayonnements ultra-violet.

La présente invention a donc pour objet une composition destinée à être utilisée par voie orale chez les humains, permettant d'obtenir une protection contre les effets des rayons
25 ultra-violet sur la peau, caractérisée par le fait qu'elle comprend en combinaison :

- au moins un acide aminé choisi parmi la tyrosine et la phénylalanine ;
- du cuivre, sous forme de sel non toxique ;
- et un mélange de vitamines comprenant au moins un carotène, la vitamine E, la vitamine PP et la vitamine C.

30 On a découvert que l'administration orale d'une telle composition contenant des doses usuelles dans l'alimentation humaine des constituants définis ci-dessus, est capable notamment de protéger la peau contre l'érythème provoqué par les rayons ultra-violet.

La propriété d'une telle association est surprenante et résulte d'une synergie, car par exemple l'association d'acides aminés (tyrosine, phénylalanine) avec les vitamines ou avec un
35 sel de cuivre, ne permettent pas d'obtenir un effet photoprotecteur démontrable.

Les compositions de l'invention peuvent être présentées sous la forme de capsules molles, de gélules, de comprimés, de pâtes ou de pastilles à sucer, de gommes à mâcher, ou de solutions ou émulsions buvables. Elles peuvent aussi être additionnées à la formulation d'un aliment courant.

En outre, au moins un des ingrédients actifs peut être présent dans la composition sous forme encapsulée, en particulier sous forme de microcapsules.

Chaque élément de la composition peut être apporté sous forme synthétique et/ou provenir d'une source naturelle (par exemple, huile de germe de blé apportant de la vitamine E), mais ces éléments doivent être de qualité alimentaire ou pharmaceutique.

Les diverses formes de présentation ou d'administration peuvent être préparées selon les méthodes usuelles, avec des excipients classiques compatibles avec l'administration orale.

Lorsque la composition de l'invention est présentée sous la forme de doses unitaires, chaque dose unitaire peut contenir par exemple :

- de 12 à 350mg d'au moins un acide aminé choisi parmi la tyrosine et la phénylalanine ;

- de 1 à 5 mg de cuivre sous forme d'un sel non toxique ;
- de 5 à 50mg de carotène.
- de 5 à 50mg de vitamine E,
- de 9 à 90mg de vitamine PP
- de 30 à 300mg de vitamine C.

Ces doses unitaires correspondant à la dote journalière à ingérer pour obtenir l'effet recherché.

Une composition selon l'invention qui n'est pas sous forme de doses unitaires peut contenir les divers ingrédients actifs dans des proportions relatives correspondant à celles indiquées pour les doses unitaires.

Le carotène présent dans la composition de l'invention est notamment le β -carotène ou le γ -carotène, l' α -carotène ou le lycopène.

Le sel de cuivre, qui est un sel non toxique aux doses utilisées, est notamment le gluconate, le citrate ou le caronate.

La vitamine PP peut être sous forme d'acide nicotinique ou de nicotinamide.

La vitamine C peut être sous forme d'acide ascorbique ou de ses sels de calcium ou de sodium, ou encore sous forme de palmitate d'ascorbyle.

La vitamine E peut être sous forme d' α -tocophérol ou d'acétate de d- ou dl-tocophérol.

Bien entendu, la composition de l'invention peut comprendre des excipients usuels, y compris des agents édulcorants, des agents aromatisants et des agents conservateurs compatibles avec l'administration orale.

La composition de l'invention permet d'obtenir un effet photoprotecteur qui peut être mis en évidence par une augmentation de la dose érythémateuse minimale ou MED.

La composition est administrée avant ou pendant l'exposition au rayonnement ultra-violet (en particulier l'exposition au soleil).

Elle est utile notamment pour protéger la peau des personnes exposées au soleil

pendant leurs loisirs ou leurs activités.

Lorsque la période d'exposition au soleil est prévisible, il est souhaitable de commencer la prise des compositions par exemple entre 10 et 20 jours auparavant, puis de continuer cette prise pendant la période d'exposition.

5 Les compositions de l'invention sont bien tolérées.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 :

On a préparé des capsules molles à base de gélatine-glycérine, renfermant :

10 composition A

β -carotène 15 mg

Vitamine E 10 mg

Vitamine PP 15 mg

Vitamine C 40 mg

15 Cuivre 3 mg

L-tyrosine 100 mg

L-phénylalanine 50 mg

Le cuivre est ajouté sous forme de gluconate de cuivre (21,4mg) qui contient 14% de cuivre.

20

EXEMPLES 2 et 3 :

On a préparé des capsules molles à base de gélatine-glycérine, renfermant :

	Exemple 2	Exemple 3
β -carotène	7,5 mg	20,0 mg
25 Vitamine E	15,0 mg	5,0 mg
Vitamine PP	9,0 mg	10,0 mg
Vitamine C	30,0 mg	50,0 mg
L-Tyrosine	50,0 mg	100,0 mg
Phénylalanine	25,5 mg	50,0 mg
30 Cuivre	1,5 mg	4,5 mg

Dans l'exemple 2, le cuivre est ajouté sous forme de caronate de cuivre et dans l'exemple 3 sous forme de citrate de cuivre.

35 L'ingestion quotidienne de capsules selon l'exemple 2 ou 3, pendant 2 semaines avant l'exposition au soleil, permet une protection efficace de la peau.

PROTOCOLE DE TEST

On soumet des sujets volontaires à une irradiation (irradiation n° 1) sur la moitié du dos à l'aide d'une lampe xénon Muller WG 320 dans des conditions normalisés :

5 recommandation de la FDA du 25 Avril 1978. Les sujets étudiés ingèrent quotidiennement la composition A pendant 15 jours. Ils sont ensuite soumis à une irradiation (irradiation n° 2) dans les mêmes conditions que précédemment. Ils continuent de prendre quotidiennement la composition A pendant les 5 jours suivants,

10 Dans chaque cas on détermine la dose érythémateuse minimum (MED) qui est la quantité minimale d'ultra-violets (évaluée en énergie lumineuse par unité de surface) entraînant un érythème cutané chez l'homme.

Cette MED est mesurée selon la recommandation de la Food and Drug Administration (F.D.A.) du 25 Avril 1978.

Les résultats sont résumés dans le tableau 1 ci-après.

15

20

25

	COMPOSITION A moyenne sur 20 sujets
Irradiation n° 1 mj/cm ²	225
Irradiation n° 2 mj/cm ²	289
% de variation	+34%

On a effectué des expériences analogues avec un placebo (composition B) et avec les compositions C, D, E et F suivantes :

30

35

40

INGREDIENTS	C	D	E	F
β-carotène	15	0	15	15
Vitamine E	10	0	10	10
Vitamine PP	15	0	15	15
Vitamine C	40	0	40	40
Cuivre	0	3	0	3
L-Tyrosine	100	100	0	0
L-phénylalanine	50	50	0	0

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

MED mj/cm ²	B (6 sujets)	C (5 sujets)	D (6 sujets)	E (5 sujets)	F (6 sujets)
Irradiation n° 1	320	310	290	495	173
Irradiation n° 2	325	317	292	461	163
Variation en %	+1%	+ 3%	+1%	-7%	-5%

REVENDICATIONS

1. Composition destinée à être utilisée par voie orale chez les humains, permettant d'obtenir une protection contre les effets des rayons ultra-violets sur la peau, caractérisée par le fait qu'elle comprend en combinaison :

- au moins un acide aminé choisi parmi la tyrosine et la phénylalanine ;
- du cuivre sous forme de sel non toxique ;
- et un mélange de vitamines comprenant un carotène, la vitamine E, la vitamine PP et la vitamine C.

2. Composition selon la revendication 1, sous forme de dose unitaire comprenant :
- de 12 à 350 mg d'au moins un acide aminé choisi parmi la tyrosine et la phénylalanine ;

- de 1 à 5 mg de cuivre sous forme d'un sel non toxique ;
- de 5 à 50 mg de carotène,
- de 5 à 50 mg de vitamine E, de 9 à 90mg de vitamine PP et de 10 à 300mg de vitamine C.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le carotène est le β -carotène, le γ -carotène, l' α -carotène ou le lycopène.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le sel de cuivre est le gluconate, le citrate ou le caronate de cuivre.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la vitamine PP est présente sous forme d'acide nicotinique ou de nicotinamide.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la vitamine C est présente sous forme d'acide ascorbique ou de ses sels de calcium ou de sodium, ou sous forme de palmitate d'ascorbyle.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la vitamine E est présente sous forme d'alpha-tocophérol ou d'acétate de d- ou dl-tocophérol.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient un véhicule permettant de la présenter sous la forme de comprimés, de gélules, de pastilles à sucer, de gommes à mâcher, de capsules molles, ou de solutions ou émulsions buvables, ou qu'elle est additionnée à un aliment courant.

9. Utilisation en association d'au moins un acide aminé choisi parmi la tyrosine et la phénylalanine, de cuivre sous forme de sel non toxique et d'un mélange de vitamines comprenant un carotène, la vitamine E, la vitamine C et la vitamine PP, comme ingrédients actifs dans la préparation d'une composition destinée à être administrée par voie orale chez les humains pour protéger la peau contre les effets du rayonnement ultra-violet.

10. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ladite composition est telle que définie dans l'une quelconque des revendications 2 à 8.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9214090
FA 479038

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US-A-4 837 219 (HUTTERER J.) 6 Juin 1989 * revendication 1 *	1-10
A	FR-A-2 100 886 (HOFFMANN LA ROCHE & CIE) 24 Mars 1972 * page 4; exemple 3 * * revendication 1 *	1-10
A,D	FR-A-2 384 500 (BOUDONIS E.) 20 Octobre 1978 * le document en entier *	1-10
A	FR-A-2 154 397 (CARLO ERBA SPA) 11 Mai 1973 * page 1, ligne 35 - page 3, ligne 26 *	1-10
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8834, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 88-240841 & RO-A-94 381 (TERAPIA INTR MEDICAMENTE) 3 Avril 1988 * abrégé *	1-10
A	EP-A-0 330 583 (L'OREAL) 30 Août 1989 * page 4, colonne 6, ligne 56 - ligne 64 * * page 5, colonne 8, ligne 1 - ligne 25 *	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 28 JUILLET 1993		Examinateur BOULOIS D.
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		